

TRENDS IN  
AP

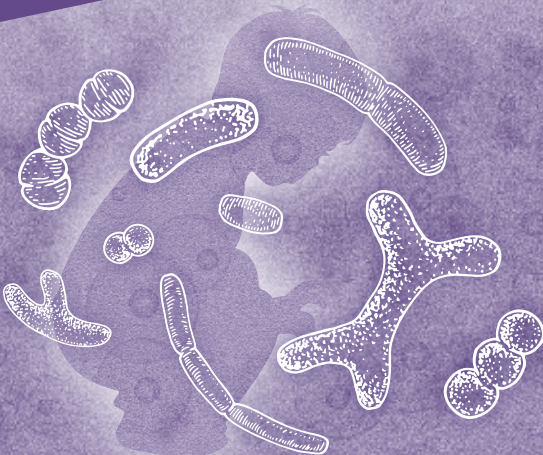


# MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS

¿Qué es la microbiota? Funciones, importancia. Los primeros 1.000 días de vida

GRUPO DE TRABAJO GIS

Coordinador  
Dr. Vicente J. Olmo Quintana





### ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
NOVEDADES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	4
• Funciones y desarrollo de la microbiota intestinal. Guía sobre el uso de Probióticos y Prebióticos en Gastroenterología de WGO (Organización Mundial de Gastroenterología)	4
• Importancia de la nutrición durante los primeros 1.000 días de vida y la nutrición materno-fetal	7
• Aplicaciones de un buen conocimiento sobre microbiota en Gastroenterología Pediátrica. Guía de Consenso ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica)	9
ARTÍCULOS DE INTERÉS	12
• Microbiota intestinal-sistema nervioso central	12
• Microbiota intestinal-cáncer	15
• Microbiota intestinal-ejercicio físico/diabetes mellitus/síndrome metabólico/obesidad	17
ACTUALIZACIONES EN EL MANEJO Y EL TRATAMIENTO	23
• Interacción entre la microbiota y la antibioterapia	23
• Diarrea aguda en la infancia: uso de probióticos adyuvantes, ¿sí o no?	26
• Interacción de la microbiota y el sistema neuroendocrino para guiar tratamientos	28
GLOSARIO DE TÉRMINOS	31

### GRUPO DE TRABAJO GIS

#### COORDINADOR

##### Dr. Vicente J. Olmo Quintana

*Jefe de Servicio de Farmacia, Gerencia de Atención Primaria. Servicio Canario de la Salud. Miembro del Grupo COVID-19 de SEMERGEN. Secretario del Grupo de Gestión del Medicamento, Inercia Clínica y Seguridad del paciente de SEMERGEN*

#### AUTORES

##### Dr. Lisardo García Matarán

*Médico de familia. CS Aguadulce Sur-Roquetas de Mar (Almería)*

##### Dr. Cristian Montero Peña

*MIR. CS Don Benito Oeste. Don Benito-Villanueva (Badajoz). Miembro del Grupo de Gestión del Medicamento, Inercia Clínica y Seguridad del paciente de SEMERGEN*

© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Jorge Juan 66-local. 28009-Madrid

[www.semergen.es](http://www.semergen.es)

Diseño, realización y coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70 · Fax: 91 353 33 73

[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) · [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

ISBN: 978-84-19458-94-0

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

---

Esto es una recopilación parcial y no exhaustiva de artículos publicados. Los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de los productos. Por favor, consulte la ficha técnica.

# INTRODUCCIÓN

Desde la irrupción del *Homo sapiens* sobre la Tierra se han producido dos fenómenos que han viajado de manera paralela e inseparable: la interacción continua entre este y el medio ambiente y un intento denodado por parte del hombre para conocer y entender todo aquello que le ocurría y le rodeaba.

Desde esta época primigenia, el microbioma humano (MH) es el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo y que tienen importantes funciones en la digestión, la absorción de nutrientes, la síntesis de vitaminas, el metabolismo de los fármacos, la modulación del sistema inmunológico... El microbioma constituye un campo de investigación en constante evolución que está cambiando nuestra comprensión de cómo funciona el cuerpo humano y su relación con la salud y la enfermedad. El microbioma se ha relacionado con diversas enfermedades como, entre otras, la obesidad, la diabetes, las enfermedades inflamatorias intestinales, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y la depresión.

El estudio del MH ha llevado a la identificación de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de este a través de probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos selectivos y trasplantes fecales. En este monográfico se profundizará en las últimas novedades que la evidencia científica nos ha aportado en los 2 últimos años con trabajos de alta calidad (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y metaanálisis). El objetivo principal es proporcionar herramientas terapéuticas y conocimientos actualizados para que el médico de familia pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes que atiende.

## FUNCIONES Y DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL. GUÍA SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN GASTROENTEROLOGÍA DE WGO (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGÍA). 2023

El conjunto de microorganismos que habita la porción distal del tubo digestivo recibe el nombre de microbiota intestinal (MI). Tiene una actividad dinámica, presentando cambios fisiopatológicos frente a determinados escenarios de enfermedad<sup>(1,2)</sup>. Los estudios que investigan sobre el microbioma intestinal, conjunto de microorganismos y condiciones ambientales circundantes, han permitido estimar la presencia de más de tres millones de genes en dichas comunidades microbianas<sup>(2)</sup>. **Las funciones** de la MI se pueden clasificar, a modo didáctico, en metabólicas, defensivas y tróficas.

La función metabólica principal es la síntesis de nutrientes, como algunas vitaminas y aminoácidos esenciales. Las bacterias intestinales producen ácidos grasos complejos de cadena corta como resultado de la fermentación de carbohidratos complejos vegetales procedentes de la ingesta, siendo esta la fuente de energía preferida de las células epiteliales del intestino grueso<sup>(3)</sup>. Otro beneficio de la interacción entre la MI normal y su hospedador es la conversión de ácidos biliares, que, sintetizados en el hígado y secretados al tubo digestivo, pueden sufrir modificaciones bacterianas para la producción de ácidos biliares secundarios, afectando al

metabolismo de los lípidos. Se siguen desarrollando estudios para tratamientos en varios procesos metabólicos patológicos<sup>(4)</sup>.

El microbioma intestinal también participa en tareas defensivas a través de su protección frente a microorganismos patogénicos, posiblemente debido a una combinación de actividades metabólicas, efecto barrera, competición directa por nutrientes y efectos inmunes desde la propia mucosa<sup>(5,6)</sup>.

El intestino es un órgano del aparato digestivo que, además de conducir los alimentos en el proceso de la digestión, constituye una barrera de contacto con el medio externo, donde se generan fenómenos de reconocimiento inmunológico desde las primeras etapas de la vida, cuando el sistema inmunológico se está desarrollando. De este contacto y maduración dependerá que el sistema inmune sea capaz de distinguir entre bacterias patógenas y bacterias que conforman la microbiota, así como tolerar múltiples antígenos del medio externo, como pueden ser los alimentos.

La microbiota interacciona con diferentes sistemas del organismo, tales como el sistema endocrino y el sistema nervioso. Los cambios más dramáticos en su composición ocurren durante la infancia, donde numerosos estudios indican que el microbioma del recién nacido varía en función de la edad gestacional, el tipo de parto, el tipo de lactancia, el estado nutricional materno o la toma de antibióticos, y estos cambios perduran al año del nacimiento<sup>(7,8)</sup>.

Dos proyectos metagenómicos a gran escala han identificado miles de especies bacterianas en nuestro intestino sano. Se han clasificado en 12 filos diferentes, de los cuales más del 90 % pertenecen a estos cuatro géneros: Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes<sup>(9,10)</sup>, aunque sabemos que existe un porcentaje significativo de la microbiota que se modifica ante múltiples circunstancias, como la edad, la alimentación, los antibióticos, el estrés y las enfermedades. Por tanto, no existe una descripción sencilla de dichos microorganismos, aunque, debido a la evidencia de su importancia, la identificación de patrones relacionados con los estados de salud del ser humano ha generado un elevado interés,

pudiendo incluso derivar en el desarrollo de diagnósticos y terapias basados en la microbiota. Con este objetivo se han establecido tres patrones reproducibles del microbioma intestinal en adultos sanos, conocidos como enterotipos, son: el enterotipo 1 (ET B) predomina la representación de Bacteroides, el enterotipo 2 (ET P) se caracteriza por la presencia de Prevotella principalmente y finalmente el enterotipo 3 (ET F) se distingue por la presencia de Firmicutes, destacando el género *Ruminococcus*<sup>(10)</sup>. Cualquier otra combinación de géneros clave o géneros no descritos en los apartados anteriores y, si además añadimos una reducción en biodiversidad, se considerará disbiosis<sup>(11)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44.
2. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014;509(7500):357-60.
3. Wong JMW, De Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(3):235-43.
4. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;24(1):41-50.
5. Fiorucci S, Distrutti E. Bile Acid-Activated Receptors, Intestinal Microbiota, and the Treatment of Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2015;21(11):702-14.
6. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013;138(1):1-11.
7. Avershina E, Storrø O, Øien T, Johnsen R, Pope P, Rudi K. Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;87(1):280-90.
8. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE*. 2012;7:e36466.
9. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
11. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 2018;9:2247.

## IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN DURANTE LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA Y LA NUTRICIÓN MATERNO-FETAL

Existen datos desde mediados del siglo pasado que exponen, como la comunidad médica defendía, la idea de que el feto estaba totalmente protegido dentro del vientre materno frente a los agentes externos. Este concepto cambió en la década de los 50, al observarse defectos congénitos en los hijos de madres que sufrieron rubéola durante el embarazo. El concepto de programación destaca y anuncia cómo la genética, la dieta, la nutrición y los hábitos en los periodos del desarrollo (embarazo, lactancia, infancia) no solo afectan al óptimo crecimiento, sino que pueden determinar la aparición de enfermedades no transmisibles a largo plazo<sup>(1)</sup>.

El periodo de los primeros 1.000 días de vida<sup>(2)</sup>, que implica desde la fusión de las dos células germinales que darán lugar al ser humano hasta los 2 años de edad, es un momento clave para controlar todos aquellos factores (infecciones, estilos de vida inadecuados, estrés psicológico, nivel socioeconómico o cultural o malos hábitos alimentarios) que puedan predisponer al individuo a padecer determinadas enfermedades durante la vida. Si bien es preciso realizar una valoración conjunta de los factores mencionados, existe un especial interés en cómo la alimentación durante estos primeros 1.000 días (nutrición de la madre durante el embarazo, lactancia y alimentación complementaria) puede suponer cambios a corto y largo plazo sobre diferentes estructuras y funciones del organismo humano que predisponen a padecer futuras patologías<sup>(3)</sup>. Este interés ha provocado la aparición del concepto de programación mediada por la nutrición, que consigue abarcar todos aquellos mecanismos y efectos que la nutrición tiene sobre el crecimiento del individuo, permitiendo establecer posibles estrategias de prevención sobre futuras enfermedades en la vida adulta<sup>(4,5)</sup>.

Un aspecto fundamental para conocer el papel de la nutrición en la salud reside en comprender las múltiples interacciones entre los nutrientes y el genoma (genómica nutricional), proteínas y metabolitos (nutrigenó-

mica), así como la influencia de estos cambios genéticos sobre la utilización y el metabolismo de los nutrientes, y la tolerancia a los alimentos (nutrigenética). No obstante, el efecto de la nutrición sobre la regulación génica, proteómica o metabolómica va a depender igualmente de la naturaleza y duración de la exposición a los nutrientes, así como de los efectos derivados de interacciones más complejas dependientes del tiempo. Con la consideración de todos estos factores, se puede obtener una valiosa información sobre las consecuencias de la intervención nutricional basada en un único nutriente o en múltiples nutrientes, la influencia del tiempo de exposición y los resultados de acumulación, así como la identificación de los periodos críticos para cada nutriente. Este conocimiento nos permitirá, en definitiva, planificar de forma adecuada intervenciones o tratamientos nutricionales en el contexto de predisposición a enfermedades crónicas relacionadas con la dieta.

Por otra parte, haciendo una reseña a la nutrición materno-fetal, la lactancia y el embarazo, este, en sí mismo, constituye un periodo de gran demanda nutricional en la vida de la mujer, al tener que cubrir no solo sus necesidades nutricionales, sino igualmente las del feto en crecimiento, para garantizar la salud de ambos en todo momento. Sin embargo, es importante puntualizar que los buenos hábitos alimentarios y estilos de vida saludables deben instaurarse desde el periodo preconcepcional, ya que una mala situación nutricional o restricciones dietéticas no fundamentadas se asocian con infertilidad, aborto, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso neonatal. El embarazo es un proceso de adaptación fisiológica en el cual se producen cambios hormonales que dirigen los nutrientes hacia la placenta para favorecer su transferencia al feto y promover su crecimiento y desarrollo adecuados. Los requerimientos nutricionales difieren durante las distintas etapas de la gestación; así, durante el primer trimestre de embarazo las necesidades calóricas apenas varían, pero se debe asegurar un aporte de nutrientes de buena calidad para evitar alteraciones irreversibles en el feto<sup>(6)</sup>. Por el contrario, la demanda de energía y nutrientes incrementa durante el segundo y tercer trimestre, para asegurar el crecimiento del feto y permitir el establecimiento de depósitos de grasa en la madre destinados a garantizar la lactancia materna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest.* 1995;25(Suppl 7):457-63.
2. Anjos T, Altmäe S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr.* 2013;52(Suppl 8):1825-42.
3. Ariza MC, De la Rosa Z, Gutiérrez MM, Puertas A. Alimentación materna y desarrollo fetal. *Rev Latin Perinat.* 2019;22(Suppl 2):76-84.
4. Calder P, Krauss-Etschmann S, De Jong E, Dupont C, Frick J, Frokiaer H, et al. Early nutrition and immunity—progress and perspectives. *Br J Nutrition.* 2006;96(Suppl 4):774-90.
5. Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, Liao K, Choi IY, Lee P, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years. *Dev Psychobiol.* 2019;61(Suppl 1):5-16.
6. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler N, et al. Complementary Feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(Suppl 1):119-32.

## **APLICACIONES DE UN BUEN CONOCIMIENTO SOBRE MICROBIOTA EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA. GUÍA DE CONSENSO ESPGHAN (SOCIEDAD EUROPEA DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA)**

Para que exista evidencia de los posibles beneficios para la salud con la administración de una cepa probiótica específica o un prebiótico o mezclas de ellos es necesario que se cumplan una serie de condiciones clínicas que estén respaldadas por ensayos clínicos bien diseñados y con suficiente poder estadístico. A la luz de los conocimientos científicos actuales, sabemos que el intestino humano es uno de los lugares principales, pero no el único, donde reside una parte importante de la microbiota humana, con importantes interacciones en la fisiopatología de casi todos los órganos y sis-

temas de cuerpo humano<sup>(1)</sup>, parece lógico pensar que gran número de las indicaciones para su uso clínico deberían estar relacionadas precisamente con el aparato digestivo (pero no solamente con él).

A continuación, se desarrollan algunos trastornos funcionales gastrointestinales en niños donde está indicada la terapia con probióticos y prebióticos, con nivel de evidencia científica 1 y 2 según las guías de práctica clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología<sup>(2)</sup>. En los últimos años han aumentado los estudios sobre el papel que los probióticos pueden tener en la prevención y tratamiento de distintos trastornos funcionales digestivos.

Entre los diversos factores que se han implicado en su expresión clínica se encuentran alteraciones en la motilidad, sensibilidad y regulación de respuestas pro y antiinflamatorias a nivel intestinal derivadas de anomalías en el eje cerebro-intestino-microbioma. Si bien se han identificado diferencias en la composición de la microbiota de lactantes con cólico y niños con síndrome de intestino irritable comparados con controles sanos, no hay certeza sobre si dichas diferencias son causa o consecuencia de la condición de base.

Los trastornos funcionales gastrointestinales son definidos en la actualidad como un grupo de trastornos clasificados por síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes en relación con una combinación de alteraciones en la motilidad, sensibilidad visceral, inmunidad mucosa, MI y procesamiento del sistema nervioso central. Para caracterizar estos trastornos, ante la carencia de marcadores biológicos objetivos, solo pueden utilizarse síntomas, encuadrándolos en subgrupos sintomáticos mediante lo que en su conjunto se han venido a denominar “criterios Roma”. Los criterios Roma IV publicados en 2016 constituyen la tercera versión en 20 años para los criterios pediátricos<sup>(3)</sup>. Estos criterios se han desplazado desde el consenso de expertos a la evidencia basada en el conocimiento científico y se denominan “trastornos de la interacción cerebro-intestino”<sup>(4)</sup>.

En el cólico del lactante, los probióticos podrían actuar sobre la alteración de la microbiota y, además, mejorando la motilidad intestinal, dis-

minuyendo la inflamación intestinal, así como inhibiendo el crecimiento de bacterias coliformes productoras de gas en niños con cólicos. Se han publicado ensayos clínicos sobre diferentes probióticos en el cólico del lactante, sobre todo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, que puede disminuir el tiempo de llanto o malestar en el paciente. Otras cepas empleadas incluyen *Lactobacillus rhamnosus* GG en prematuros y la mezcla de *Bifidobacterium longum* CECT 7894 y *Pediococcus pentosaceus* CECT8330, que se ha asociado a una menor producción de flatulencia<sup>(4)</sup>.

En algunos trastornos funcionales digestivos del niño mayor y del adolescente, los probióticos, prebióticos y simbióticos pueden tener un potencial efecto terapéutico, aunque la evidencia disponible no resulta suficiente para realizar recomendaciones sistemáticas de uso<sup>(5)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Calatayud G, Suárez JE, Requena T, Rodríguez JM. Más de 100 cuestiones básicas sobre microbiota, probióticos y prebióticos. Madrid: Ergon; 2020.
2. Díaz JJ, Álvarez-Calatayud G. Probióticos. En: SEGHNP (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2016:831-44.
3. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. Trastornos gastrointestinales funcionales pediátricos (Roma IV). Grupo Gastro Sur-Oeste de Madrid de Gastroenterología Pediátrica. 2017.
4. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada, 2002.
5. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701.

En este apartado vamos a analizar la aportación que el conocimiento científico ha producido en los 2 últimos años sobre la MI y su papel en el binomio salud/enfermedad, así como sus eventuales aplicaciones terapéuticas. Hemos realizado una búsqueda en PubMed con las siguientes palabras clave: “(gut microbiote) AND (human health)” y hemos limitado la búsqueda a ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas (RS) en los últimos 2 años; con estas premisas nos han aparecido un total de 185 entradas. Esta información tiene tres ejes principales: microbiota intestinal-sistema nervioso central, microbiota intestinal-cáncer, microbiota intestinal-metabolismo/obesidad/síndrome metabólico/enfermedad cardiovascular (ECV).

### MICROBIOTA INTESTINAL-SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

#### **El microbioma intestinal y el inicio del deterioro cognitivo leve: papel de los probióticos<sup>(1)</sup>**

##### *Resumen*

Este estudio investigó la composición del microbioma intestinal y predijo las vías funcionales microbianas en adultos de mediana edad y mayores con deterioro cognitivo leve (DCL) en comparación con individuos neurológicamente sanos, e investigó el impacto del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con-

trolado con placebo. Se identificó a *Prevotella ruminicola*, *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Bacteroides xylanisolvens* como taxones correlacionados con el DCL. Una disminución en la abundancia relativa de los géneros *Prevotella* y *Dehalobacterium* en respuesta a la suplementación con LGG en el grupo DCL se correlacionó con una mejora cognitiva. Estos hallazgos sugieren que ciertos taxones de la MI podrían usarse como indicadores tempranos clave de DCL y manipularse con probióticos para promover un envejecimiento cognitivo exitoso.

### Comentario

Este ensayo clínico nos ha mostrado el cambio del patrón normal que se produce en la MI cuando el paciente inicia un deterioro cognitivo: presenta un incremento relativo de los géneros *Prevotella ruminicola*, *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Bacteroides xylanisolvens* como taxones correlacionados con esta alteración y, además, que esta situación alterada de la MI se podría revertir utilizando durante 3 meses LGG, que llevaba aparejado una mejora en los puntajes de las pruebas cognitivas en adultos de mediana edad y mayores. El ensayo clínico tiene poca duración y pocos pacientes (n = 169), pero, si se replican estos hallazgos, estos taxones podrían usarse como indicadores tempranos clave del inicio de un deterioro cognitivo y poder manipularse con probióticos, prebióticos y simbióticos para promover un envejecimiento cognitivo exitoso<sup>(1)</sup>. Además, se han encontrado que diferentes psicobióticos, principalmente fibras dietéticas y probióticos del género *Lactobacillus*, mejoran diferentes funciones cognitivas, como el rendimiento intelectual, e inducen una respuesta de cortisol reducida<sup>(2)</sup>. Existen pocos estudios que nos hablen de la cognición y MI. La modulación de la MI y su manipulación podría ser una estrategia prometedora para mejorar la cognición y el bienestar emocional en situaciones estresadas y no estresadas<sup>(3)</sup>. Esta RS demostró correlaciones entre la diversidad y composición de la microbiota y áreas del cerebro relacionadas con funciones cognitivas (memoria y procesamiento visual)<sup>(3)</sup>. Otra RS nos ha revelado el fuerte vínculo microbiota-cerebro y las probables implicaciones del *Helicobacter pylori* como motor de inicio de un deterioro cognitivo<sup>(4)</sup>.

Respecto a los trastornos conductuales y psiquiátricos que se asocian al deterioro cognitivo, en **la depresión aislada y/o asociada a ansiedad** es donde el estudio de la composición de la microbiota y el tratamiento con cepas específicas ha arrojado un futuro más esperanzador, concretamente el tratamiento con *Bifidobacterium breve* CCFM1025<sup>(5)</sup> y el probiótico NVP-1704 (una mezcla de *Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98)<sup>(6)</sup>, que atenúan la depresión y los trastornos gastrointestinales asociados en el primer caso, y en el segundo estudio condujo a una disminución de los niveles séricos de interleucina-6<sup>(5)</sup>. Además, NVP-1704 aumentó *Bifidobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*, mientras que disminuyó *Enterobacteriaceae* en la composición de la MI. Se ha postulado que estos mecanismos pueden ser relevantes para los cambios en el microbioma intestinal a través del metabolismo del triptófano. El punto débil de los estudios anteriormente comentados son los pocos pacientes ( $n < 100$ ) en cada uno de ellos y la escasa duración del tratamiento ( $< 3$  meses)<sup>(6)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aljumaah MR, Bhatia U, Roach J, Gunstad J, Azcarate Peril MA. The gut microbiome, mild cognitive impairment, and probiotics: A randomized clinical trial in middle-aged and older adults. *Clin Nutr.* 2022;41(11):2565-76.
2. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;137:105640.
3. Cooke MB, Catchlove S, Tooley KL. Examining the Influence of the Human Gut Microbiota on Cognition and Stress: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients.* 2022;14(21):4623.
4. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Polyzos SA, Papaefthymiou A, Katsinelos P, et al. Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement. *Int J Neurosci.* 2021;131(3):289-301.
5. Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain Behav Immun.* 2022;100:233-41.
6. Lee HJ, Hong JK, Kim JK, Kim DH, Jang SW, Han SW, et al. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(8):2660.

## MICROBIOTA INTESTINAL-CÁNCER

### Efectos de una intervención dietética de salvado de arroz sobre la composición de la microbiota intestinal de adultos con alto riesgo de cáncer colorrectal

#### Resumen

El salvado de arroz exhibe propiedades quimiopreventivas que pueden ayudar a prevenir el cáncer colorrectal (CCR). Una intervención dietética de salvado de arroz a corto plazo puede promover la salud intestinal a través de la modificación de la MI. Se realiza un ensayo piloto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la viabilidad de implementar una intervención dietética de salvado de arroz a largo plazo (24 semanas) en sujetos chinos con un alto riesgo de CCR y para examinar sus efectos sobre la composición de su MI. Se asignaron  $n = 19$  pacientes al grupo de intervención y  $n = 20$  al grupo de control. Los participantes del grupo de intervención consumieron 30 g de salvado de arroz en intervalos de 24 horas durante 24 semanas, mientras que los participantes del grupo de control consumieron 30 g de polvo de arroz en el mismo horario. Se observaron altas tasas de adherencia ( $\geq 91,3\%$ ). La intervención mejoró significativamente la abundancia intestinal de Firmicutes y *Lactobacillus*, y tendió a aumentar la relación Firmicutes/Bacteroidetes y la abundancia intestinal de *Prevotella\_9* y las Lactobacillales y Bifidobacterias que promueven la salud, pero no tuvo ningún efecto sobre la diversidad bacteriana. No se informaron efectos adversos. Se recomiendan estudios adicionales a mayor escala que involucren una intervención de mayor duración y múltiples evaluaciones de resultados de seguimiento<sup>(1)</sup>.

#### Comentario

Sabemos que el CCR es la segunda causa de mortalidad en todo el mundo, casi el 70 % son esporádicos y es importante tener claro los factores genéticos y ambientales que influyen en su incidencia. Los factores ambientales estudiados son una dieta baja en fibra, el tabaco, el alcohol, la

falta de actividad física, la obesidad, la edad y la diabetes mellitus, que, además, podrían todos ellos alterar la composición y función de la MI. Se ha encontrado una relación estrecha entre la disbiosis de la MI y la carcinogénesis del CCR y otros cánceres digestivos, identificando la proliferación de algunas especies patógenas, como *F. nucleatum*, *B. fragilis* y *E. coli*; estas bacterias intestinales, a través de los metabolitos que producen más una dieta rica en carnes rojas, incrementan la producción de sulfuro de hidrógeno, conocido agente genotóxico<sup>(2)</sup>. Se están buscando biomarcadores de la MI que permitan la detección temprana del CCR; se ha detectado que el microbioma alterado se caracteriza por un aumento de la biosíntesis de ADP-L-glicero-beta-D-mano-heptosa en el adenoma y un aumento de la biosíntesis de menaquinona-10 en el CCR<sup>(2)</sup>. La disminución de ácidos grasos de cadena corta, como el acetato y el butirato, se ha identificado también como biomarcador temprano del CCR. Entre las bacterias productoras de butirato se encuentran las del género *Butyrivibrio*<sup>(3)</sup>. Los ácidos grasos de cadena corta juegan un papel clave en el mantenimiento de la salud intestinal y en la prevención del desarrollo de numerosas patologías con el CCR.

La ingesta de salvado de arroz durante 24 semanas en estos pacientes mejoró significativamente la abundancia intestinal de Firmicutes y *Lactobacillus*, y tendió a aumentar la relación Firmicutes/Bacteroidetes, así como la abundancia intestinal de *Prevotella\_9* y las Lactobacillales y Bifidobacterias, que promueven la salud intestinal, pero no tuvo ningún efecto sobre la diversidad bacteriana<sup>(1)</sup>. El efecto protector contra el CCR puede deberse a que inhiben la proliferación y promueven la apoptosis en los colonocitos neoplásicos, además de su capacidad para disminuir la inflamación y modular la respuesta inmunitaria.

Se realizó una revisión sistemática de 28 estudios observacionales (dos de cohortes prospectivos y 26 de casos y controles)<sup>(4)</sup> que investigaron la composición de la microbiota oral en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, carcinoma de hígado y cáncer de páncreas. Los resultados sugieren que existe una asociación entre la disbiosis de la microbiota oral y bacterias específicas, como *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*, y los CCR. Sin

embargo, se requieren más estudios para investigar y validar estos hallazgos. Una dieta saludable y variada de patrón mediterráneo puede ser recomendada para la prevención del cáncer colorrectal, sin necesidad de recomendar el uso de pre, pro o simbióticos<sup>(4)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. So WKW, Chan JYW, Law BMH, Choi KC, Ching JYL, Chan KL, et al. Effects of a Rice Bran Dietary Intervention on the Composition of the Intestinal Microbiota of Adults with a High Risk of Colorectal Cancer: A Pilot Randomised-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):526.
2. Avuthu N, Guda C. Meta-Analysis of Altered Gut Microbiota Reveals Microbial and Metabolic Biomarkers for Colorectal Cancer. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0001322.
3. Wu Y, Jiao N, Zhu R, Zhang Y, Wu D, Wang AJ, et al. Identification of microbial markers across populations in early detection of colorectal cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):3063.
4. Reitano E, De'Angelis N, Gavriliidis P, Gaiani F, Memeo R, Inchingolo R, et al. Oral Bacterial Microbiota in Digestive Cancer Patients: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021, 14;9(12):2585.

## MICROBIOTA INTESTINAL-EJERCICIO FÍSICO/DIABETES MELLITUS/SÍNDROME METABÓLICO/OBESIDAD

**Trasplante microbiano fecal y suplementos de fibra en pacientes con obesidad severa y síndrome metabólico: ¿una esperanza de peso?<sup>(1)</sup>**

### Resumen

El trasplante microbiano fecal (FMT) de donantes delgados a pacientes con obesidad se ha asociado con beneficios metabólicos, pero los resultados hasta ahora han sido inconsistentes. Se ha probado también la aplicación de suplementos diarios de fibra como complemento de la te-

rapia FMT para modular los resultados cardiometabólicos. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, en pacientes con obesidad severa y síndrome metabólico (SM) que recibieron FMT oral, para probar suplementos de fibra de alta fermentación (HF) y baja fermentación (LF), 70 participantes fueron asignados al azar a los grupos FMT-HF (n = 17), FMT-LF (n = 17), HF (n = 17) y LF (n = 19). A las 6 semanas, respecto a la resistencia a la insulina (HOMA2-IR/IS), solo los pacientes del grupo FMT-LF tuvieron mejoras significativas en HOMA2-IR ( $3,16 \pm 3,01$ ;  $p = 0,02$ ). No se observaron diferencias en HOMA2-IR durante este periodo para los del grupo FMT-HF. Las intervenciones fueron seguras y bien toleradas, sin eventos adversos graves atribuidos al tratamiento. El uso de un FMT oral de dosis única combinado con suplementos diarios de fibra de baja fermentación podría mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con obesidad severa y SM<sup>(1)</sup>.

### Comentario

De la búsqueda realizada, del **eje microbiota-obesidad** ha sido del que mayor producción científica hemos encontrado, junto con la patología intestinal. Son muchos los productos empleados en el tratamiento de la obesidad y su influencia sobre los cambios en la microbiota (ensayos clínicos, RS o metaanálisis), con pocos pacientes y seguidos durante muy poco tiempo. La disbiosis que se observa **en la obesidad** es muy similar a la encontrada en la diabetes mellitus tipo 2, en la hipercolesterolemia y en el SM. La cirugía bariátrica parece conducir a una mejora de la disbiosis intestinal, lo que lleva a un aumento de la diversidad de la MI, así como la reversibilidad de sus comorbilidades, aumentando la esperanza de vida<sup>(2)</sup>. El consumo de *Lactobacillus plantarum* K50 (LPK) durante 12 semanas pareció reducir significativamente los niveles de leptina, colesterol total y triglicéridos, con alteraciones favorables en la microbiota, lo que podría ayudar a controlar los perfiles de lípidos en sangre de estos pacientes<sup>(3)</sup>. El empleo de *Bifidobacterium breve* BR03 y B632 pareció tener efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina en jóvenes con obesidad<sup>(4)</sup>. Entre los alimentos beneficiosos para la salud digestiva y la microbiota se han aportado hallazgos como el aguacate (fruta y verdura a la vez), muy rico en ácidos grasos monoinsaturados y fibra, que, consu-

midos diariamente, disminuyen los ácidos biliares fecales y producen una mayor abundancia relativa de bacterias capaces de fermentar la fibra, lo que mejora el funcionamiento del aparato digestivo<sup>(5)</sup>, tal como el queso eslovaco de la variedad Bryndza, considerado un probiótico natural que produce pérdida de peso en mujeres obesas posmenopáusicas, durante 4 semanas, aumentando bacterias dependientes del ácido láctico (*Lactobacillales*, *Streptococcaceae*, *Lactococcus* y *Streptococcus*) y los productores de ácidos grasos de cadena corta, *Phascolarctobacterium* y *Butyricimonas*, no disminuyendo el peso, pero mejorando la composición corporal<sup>(6)</sup>.

Sobre la fibra vegetal, las aportaciones más destacadas han sido el salvado de maíz fermentable, los beta-glucanos y la achicoria, generando una MI más saludable: lo más destacado ha sido el efecto saciante, la mejora de la resistencia a la insulina y la disminución de la calprotectina fecal<sup>(7,8)</sup>. A través de diversas técnicas se conoce que la dieta mediterránea (rica en fibra y alimentos no procesados, abundante en frutas y verduras) genera un microbioma intestinal saludable, con riqueza de algunas cepas de *Prevotella copri* y *Blastocystis* spp., favoreciendo el metabolismo posprandial de la glucosa y mejorando los índices lipídicos e inflamatorios, tanto en ayunas como posprandiales<sup>(9)</sup>. Se conoce que los pacientes con obesidad mórbida tienen una disbiosis con aumento de proteobacterias, *Lactococcus* y *E. coli*, y el género *Bilophila* en la esteatosis hepática<sup>(10)</sup>, y que cambian cuando han perdido peso (aumento de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*)<sup>(11)</sup>. Respecto a pacientes delgados, se está ensayando el trasplante de ciertos metabolitos fecales y microbiota para ver el efecto en pacientes con obesidad mórbida. Un estudio español lo ha puesto de manifiesto<sup>(12)</sup> e incluso puede ser un predictor de la cantidad de la pérdida de peso, según va mutando en la composición del microbioma del paciente obeso hacia un patrón de delgado o exobeso<sup>(13)</sup>.

La inulina, un fructano natural, ha demostrado tener efectos beneficiosos en la MI de pacientes con **síndrome metabólico**, al aumentar la proporción de *Bacteroides*, *Romboutsia*, *Streptococcus* y *Holdemanella*, sin afectar a la diversidad general<sup>(14)</sup>. El uso de polifenoles presentes en la piel de uva y granadas también ha demostrado tener efectos saludables en la MI, al aumentar los niveles de genes que codifican micro-ARN y disminuir los

niveles de los géneros *Prevotella* y Firmicutes, aunque el efecto prebiótico de la granada puede depender de la medicación del paciente<sup>(12,13)</sup>. El **ayuno intermitente (AI)** en pacientes con SM deja huella en la MI, reduciendo significativamente la masa grasa, mejorando el estrés oxidativo, modulando las citocinas inflamatorias y los parámetros vasodilatadores. El AI induce una alteración significativa de la comunidad microbiana intestinal y funcional, mitigando los factores de riesgo cardiometabólico. Son estudios de muy corta duración y escasos pacientes<sup>(12)</sup>. Seguir una dieta mediterránea, en lugar de frutos secos, induce un aumento significativo de *Lachnospiraceae* NK4A136 y mejora el riesgo metabólico. Este género parece afectar al metabolismo de los ácidos biliares y la cadaverina, lo que puede explicar la mejora en los niveles de insulina de pacientes con SM<sup>(15)</sup>.

Para finalizar este apartado, conocemos que el **hígado graso no alcohólico (HGNA)** tiene una firma especial y universal en la MI, destacando un incremento del género *Escherichia*, *Prevotella* y *Streptococcus* frente a los de *Coprococcus*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*, que exhibieron una disminución de su abundancia en estos pacientes en comparación con los controles sanos. No se confirmaron diferencias en la abundancia de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Clostridium*, *Dorea*, *Lactobacillus*, *Parabacteroides* o *Roseburia* entre estos con HGNA y los controles sanos<sup>(16)</sup>.

Reseñar brevemente la interrelación entre microbiota intestinal y árbol respiratorio, lo que se ha dado en llamar eje intestino-pulmón. La disbiosis de varias especies de bacterias del colon, como Firmicutes y Bacteroidetes, y la transferencia de estas bacterias del intestino a los pulmones a través de la circulación linfática y sistémica se asocian con varias enfermedades respiratorias como el cáncer de pulmón, el asma, la tuberculosis, la fibrosis quística, etc. Se están ensayando actualmente terapias para la disbiosis que incluyen el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos para restablecer el equilibrio entre varias especies de bacterias beneficiosas. Se han explorado varios enfoques, como la nanotecnología y la microencapsulación para la translocación de la microbiota del intestino al pulmón y usarse para controlar diversas enfermedades respiratorias<sup>(17)</sup>.

La disbiosis del microbioma intestinal está implicada en la alteración de la microbiota intestinal en pacientes con EPOC, se asocia a su progresión<sup>(18)</sup> y además se ha comprobado la asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal y EPOC con disbiosis importante en el microbioma pulmonar (*Hemophilus spp.*, *Afipia*, *Brevundimonas*, *Curvibacter*, *Moraxella*, *Neisseria*, etc.); así como una reducción en la diversidad de la comunidad microbiana en comparación con individuos sanos<sup>(19)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, Kao DH, Hotte N, Karmali S, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2021;27(7):1272-9.
2. Gentile JKA, Oliveira KD, Pereira JG, Tanaka DY, Guidini GN, Cadona MZ, et al. The intestinal microbiome in patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2022;35:e1707.
3. Sohn M, Na GY, Chu J, Joung H, Kim BK, Lim S. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* K50 on Lipids in Koreans With Obesity: A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:790046.
4. Solito A, Bozzi Cionci N, Calgaro M, Caputo M, Vannini L, Hasbala I, et al. Supplementation with *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4585-94.
5. Thompson SV, Bailey MA, Taylor AM, Kaczmarek JL, Mysonhimer AR, Edwards CG, et al. Avocado Consumption Alters Gastrointestinal Bacteria Abundance and Microbial Metabolite Concentrations among Adults with Overweight or Obesity: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2021;151(4):753-62.
6. Hric I, Ugrayová S, Penesová A, Rádková Ž, Kubáňová L, Šardzíková S, et al. The Efficacy of Short-Term Weight Loss Programs and Consumption of Natural Probiotic Bryndza Cheese on Gut Microbiota Composition in Women. *Nutrients.* 2021;13(6):1753.
7. Deehan EC, Zhang Z, Riva A, Armet AM, Pérez-Muñoz ME, Nguyen NK, et al. Elucidating the role of the gut microbiota in the physiological effects of dietary fiber. *Microbiome.* 2022;10(1):77.
8. Vlassopoulou M, Yannakoulia M, Pletsas V, Zervakis GI, Kyriacou A. Effects of fungal beta-glucans on health - a systematic review of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2021;12(8):3366-80.
9. Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, Nguyen LH, Piccinno G, Drew DA, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med.* 2021;27(2):321-32.

10. Jian C, Luukkonen P, Sädevirta S, Yki-Järvinen H, Salonen A. Impact of short-term overfeeding of saturated or unsaturated fat or sugars on the gut microbiota in relation to liver fat in obese and overweight adults. *Clin Nutr.* 2021;40(1):207-16.
11. Álvarez-Arriano V, Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(10):3627.
12. Ramos-Romero S, Léniz A, Martínez-Maqueda D, Amézqueta S, Fernández-Quintela A, Hereu M, et al. Inter-Individual Variability in Insulin Response after Grape Pomace Supplementation in Subjects at High Cardiometabolic Risk: Role of Microbiota and miRNA. *Mol Nutr Food Res.* 2021;65(2):e2000113.
13. Cortés-Martín A, Iglesias-Aguirre CE, Meoro A, Selma MV, Espín JC. Pharmacological Therapy Determines the Gut Microbiota Modulation by a Pomegranate Extract Nutraceutical in Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Mol Nutr Food Res.* 2021;65(6):e2001048.
14. Tian R, Hong J, Zhao J. Overall Structural Alteration of Gut Microbiota and Relationships with Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome Treated with Inulin Alone and with Other Agents: An Open-Label Pilot Study. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:2078520.
15. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):64-79.
16. Li F, Ye J, Shao C, Zhong B. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):22.
17. Trivedi R, Barve K. Gut microbiome a promising target for management of respiratory diseases. *Biochem J.* 2020 Jul 31;477(14):2679-2696.
18. Li Z, Li Y, Sun Q, Wei J, Li B, Qiu Y, et al. Targeting the Pulmonary Microbiota to Fight against Respiratory Diseases. *Cells.* 2022 Mar 7;11(5):916.
19. Raftery AL, Tsantikos E, Harris NL, Hibbs ML. Links Between Inflammatory Bowel Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol.* 2020 Sep 11;11:2144.

## INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LA ANTIOTERAPIA

Los antibióticos son la base del tratamiento para tratar las infecciones bacterianas. El otro brazo de la balanza son los efectos secundarios y la seguridad en nuestros pacientes, siendo los principales las resistencias que ocasionan y la disbiosis intestinal<sup>(1,2)</sup>. La disbiosis o pérdida en la diversidad de la microbiota se caracteriza generalmente por la proliferación excesiva de patógenos o comensales. A continuación, se citan algunas interacciones ya estudiadas de algunos antibióticos con cepas específicas de la microbiota<sup>(3,4)</sup>. Por ejemplo, las lincosamidas (clindamicina) se correlacionan con el aumento de los genes de resistencia en la MI y la disminución en la diversidad de Bacteroides. Los  $\beta$ -lactámicos parecen disminuir la flora bacteriana total de Actinobacterias y Firmicutes, y aumentan las Proteobacterias y Bacteroidetes. Los macrólidos se correlacionan con la disminución de Actinobacterias, Firmicutes, y un aumento de Proteobacterias y Bacteroidetes. Los glucopéptidos parecen reducir la diversidad de bacterias y Firmicutes, pero aumentan las Proteobacterias. Por último, las fluoroquinolonas disminuyen la diversidad de bacterias y anaerobios facultativos, bacterias anaerobias gramnegativas y grampositivas, pero aumentan las bacterias grampositivas aerobias. En una reciente revisión sistemática que evaluó los efectos de antibióticos en la MI, se objetivó que los antibióticos con los cambios más duraderos eran la clindamicina (2 años), el ciprofloxacino (1 año), el metronidazol y la claritromicina (4 años).

Según lo anteriormente expuesto y debido al uso creciente de antimicrobianos, son necesarias nuevas armas terapéuticas para eliminar exclusivamente el agente patógeno de la infección y conservar lo más indemne posible la MI<sup>(5)</sup>. Entre las moléculas actualmente estudiadas destacan: los fagos, las proteínas, las terapias moduladoras de la microbiota, las vacunas antibacterianas, los anticuerpos, los conjugados anticuerpo-fármaco, los agentes antivirulentos que mejoran otros agentes, los fármacos reutilizados de los ya aprobados y los inmunomoduladores<sup>(6)</sup>.

El uso de la terapia con fagos se está incorporando como una estrategia contra el desarrollo de la resistencia bacteriana. Los fagos son virus que infectan exclusivamente a las bacterias y ejercen una actividad bactericida. Entre los fagos estudiados, los obligatoriamente líticos (virulentos) parecen ser los mejores candidatos como agentes antibacterianos o como adyuvantes de un antibiótico para controlar las infecciones. Su eficacia se ha contrastado contra varias cepas bacterianas, como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *E. coli*. Los bacteriófagos también pueden tener utilidad para tratar la disbiosis intestinal, actuando en la remodelación de la microbiota y el restablecimiento de la homeostasis intestinal.

Los antibióticos nucleósidos constituyen otra posible opción terapéutica<sup>(7)</sup>. Los nucleósidos presentan propiedades antibacterianas, antivirales, antitumorales, inmunosupresoras e inmunoestimuladoras. Algunos estudios ya han informado de la actividad de antibióticos basados en nucleósidos contra *P. aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *S. aureus* meticilino-resistente y *Enterococo* resistente a la vancomicina. Además, análogos de los nucleósidos pueden utilizarse como terapias antibacterianas, en sinergia con otros antimicrobianos, inhibiendo la virulencia de las bacterias, así como la formación de biofilm.

Por otro lado, los péptidos antimicrobianos sintéticos (PAM)<sup>(8)</sup> o naturales son unas moléculas que pueden presentar una actividad de amplio espectro, alta especificidad, propiedades de penetración en los tejidos y baja inmunogenicidad. Hasta la fecha, la mayoría de ellos se utilizan para el tratamiento de infecciones de la piel, ya que algunos todavía pueden mostrar baja absorción y cierta toxicidad.

Por ello se apuesta a que con estas moléculas antimicrobianas no convencionales disminuya la resistencia a los antimicrobianos y se eviten los efectos perjudiciales de los antibióticos en la MI.

Entre las estrategias para disminuir los inconvenientes derivados del uso de antibióticos también contamos con los probióticos. Por un lado, como abordaje terapéutico, los probióticos pueden evitar muchos tratamientos con antibióticos, estimándose una reducción del 42 % del uso de antibióticos si miramos infecciones respiratorias de vías altas. Pero además, por otro lado, los probióticos pueden ayudar a restablecer el equilibrio de la microbiota, evitando los efectos que la disbiosis secundaria al uso de antibióticos puede tener a corto y largo plazo en la salud de las personas<sup>(9)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458-78.
2. Yoon MY, Yoon SS. Disruption of the gut ecosystem by antibiotics. *Yonsei Med J*. 2018;59(1):4-12.
3. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect*. 2019;79(6):471-89.
4. Acosta Ribeiro CF, De Oliveira Silva Silveira GG, De Souza Cândido E, Cardoso MH, Espínola Carvalho CM, Franco OL. Effects of antibiotic treatment on gut microbiota and how to overcome its negative impacts on human health. *ACS Infect Dis*. 2020;6(10):2544-59.
5. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679.
6. Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional antibacterial therapeutic options and challenges. *Cell Host Microbe*. 2019;26(1):61-72.
7. Yssel AEJ, Vanderleyden J, Steenackers HP. Repurposing of nucleoside and nucleobase-derivative drugs as antibiotics and biofilm inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(8):2156-70.
8. Chen CH, Lu TK. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(1):24.
9. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 24;8(8):CD006895.

## DIARREA AGUDA EN LA INFANCIA: USO DE PROBIÓTICOS ADYUVANTES, ¿SÍ O NO?

La diarrea es un motivo de consulta frecuente en la Atención Primaria del paciente pediátrico. Los niños menores de 5 años pueden experimentar entre uno y cinco episodios/año<sup>(1)</sup>. El principal objetivo del tratamiento es evitar o tratar la deshidratación<sup>(2)</sup>. El tratamiento clínico de la diarrea aguda en niños está bien establecido en la rehidratación oral y la realimentación temprana<sup>(3)</sup>. Existen adyuvantes en el tratamiento que se han utilizado para disminuir la gravedad de la enfermedad, así como para acortar el tiempo de duración de la diarrea: son los probióticos. Actualmente se reconoce que los efectos de los probióticos no pueden ser generalizados, por lo que se tiene que identificar claramente la evidencia sobre la eficacia de la cepa específica. Las cepas probióticas que han sido evaluadas en al menos dos ensayos clínicos, y que se ha demostrado que tienen eficacia para el manejo de la diarrea, son LGG, *Limosilactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745<sup>(4)</sup>. De acuerdo a la información vertida de un metaanálisis reciente de 19 ensayos clínicos controlados en 4.073 niños, realizados la mayoría de ellos en Europa y Asia, se determinó que LGG reduce la duración de la diarrea en comparación con placebo o no tratamiento, sobre todo con dosis altas del probiótico<sup>(5)</sup>. *Limosilactobacillus reuteri*, previamente conocido como *Lactobacillus reuteri*, pero que debido a una reclasificación taxonómica tuvo un cambio en su nomenclatura y que también se abrevia como *L. reuteri*, también ha sido utilizado en el manejo de la diarrea. La cepa de *L. reuteri* DSM 17938 y el *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, alcanzaron el nivel más alto de la evidencia y ambos demostraron reducir la duración de la diarrea en comparación con placebo o mantener al paciente sin tratamiento<sup>(4,6)</sup>.

Los posbióticos, definidos como preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio en el hospedador, podrían tener utilidad en el manejo de la diarrea<sup>(7)</sup>. Hasta el momento, la información es muy limitada y solo se cuenta con información del liofilizado de *Lactobacillus acidophilus* LB, que contiene productos derivados de

*L. fermentum* y *L. delbrueckii*, es decir, un posbiótico utilizado como adyuvante en el tratamiento de la diarrea<sup>(8)</sup>. Una revisión sistemática realizada por Szajewska y colaboradores mostró superioridad en la eficacia sobre el placebo, con una disminución de 21,57 horas la duración de la diarrea<sup>(9)</sup>. Es necesario desarrollar aún más estudios, principalmente con las cepas probióticas de evidencia limitada, con el objetivo de dar recomendaciones más sólidas como adyuvantes en el tratamiento de la diarrea.

La eficacia de las cepas probióticas mencionadas ha sido demostrada principalmente en el contexto de diarrea causada por virus, por lo que pudieran no ser tan eficaces en lugares donde la incidencia de infecciones parasitarias y bacterianas son mayores<sup>(10)</sup>.

En resumen, el manejo de la diarrea sigue siendo la prevención/tratamiento de la deshidratación mediante el uso de las soluciones de rehidratación oral. Existe evidencia de que se puede considerar el uso de agentes adyuvantes para intentar reducir el tiempo de duración de la diarrea, como ciertas cepas probióticas. Es importante siempre tener el concepto de cepa específica, por lo que solo se deberán de considerar aquellas cepas que han mostrado eficacia para el tratamiento de la diarrea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, Broekaert I, Vazquez-Frias R, Holtz L, et al. Acute gastroenteritis in children of the world: What needs to be done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):694-701.
2. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de la diarrea: Manual Clínico para los Servicios de Salud. Washington, D.C.: OPS; 2008:1-80.
3. Organización Mundial de la Salud. The Treatment of Diarrhea – A manual for physicians and other senior health workers, WHO/CAH/03.7. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005:1-44.
4. Szajewska H, Canan, RB, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probióticos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales pediátricos: documento de posición del Grupo de Interés Especial ESPGHAN sobre Microbiota Intestinal y Modificaciones. *Revista de gastroenterología y nutrición pediátrica* 2023;76(2):232-247.

5. Li YT, Xu H, Ye JZ, Wu WR, Shi D, Fang DQ, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4999-5016.
6. El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, Barakat NA, Sabry MA. *Bifidobacterium lactis* in treatment of children with acute diarrhea. A randomized double blind controlled trial. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(3):403-7.
7. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-67.
8. Liévin-Le Moal V. A gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agent: the heat-treated *Lactobacillus* LB. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):57-75.
9. Szajewska H, Ruszczyński M, Kolaček S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):249-55.
10. Lo Vecchio A, Buccigrossi V, Fedele MC, Guarino A. Acute infectious diarrhea. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:109-20.

## INTERACCIÓN DE LA MICROBIOTA Y EL SISTEMA NEUROENDOCRINO PARA GUIAR TRATAMIENTOS

La interacción intestino-sistema nervioso central es fluida y abundante<sup>(1)</sup>. Las alteraciones patológicas de este eje se han relacionado con diversas enfermedades, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos funcionales del aparato digestivo<sup>(2)</sup>. Entre las estructuras anatómicas nerviosas se incluyen el sistema nervioso simpático y ramas parasimpáticas del sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico, además de los sistemas neuroendocrino y neuroinmune<sup>(3)</sup>. En las alteraciones de la MI estas vías se ven afectadas, implicando procesos de inflamación.

Se ha planteado la hipótesis de que los probióticos modulen el sistema de recompensa anticipatoria de los alimentos a través de los sistemas dopaminérgico y cannabinoide<sup>(4)</sup>, siendo objeto de estudio en ensayos clínicos que describen cómo los probióticos pueden ser buenos adyuvantes a una

intervención nutricional para aumentar el potencial de mejorar trastornos mentales y alimentarios en sobrepeso/obesidad.

Centrando la actualización en los beneficios de prescribir ejercicio físico a nuestros pacientes, se sabe que la actividad física puede desempeñar un papel importante en la composición de la microbiota en humanos sanos<sup>(5)</sup>. Existe una mayor variabilidad y mayor abundancia de Firmicutes en adultos sanos deportistas, apoyando la premisa de que niveles más altos de actividad física y mejor aptitud cardiorrespiratoria se asocian con una mayor diversidad microbiana en el intestino y aumento en la actividad de las vías metabólicas. Por el contrario, se detectó una asociación inversa entre parámetros sedentarios y la riqueza de microbiota.

En cuanto a la alimentación, hoy en día, la complejidad de la alimentación que siguen nuestros pacientes ha dificultado la identificación de intolerancias alimentarias específicas, que dan lugar, en la mayoría de los casos, a recurrir a test de intolerancias alimentarias que carecen de evidencia científica y que pueden ocasionar severos trastornos nutricionales o incluso enmascarar trastornos de la conducta alimentaria<sup>(6)</sup>. En concreto, la interacción entre el síndrome de intestino irritable y los trastornos relacionados con el gluten representa un tema de creciente interés. Aunque la prevalencia de enfermedad celíaca puede aumentar en pacientes con síndrome de intestino irritable, el cribado de enfermedad celíaca actualmente no se recomienda en estos pacientes. Sin embargo, alguna evidencia muestra que, en pacientes con enfermedad celíaca que siguen una dieta libre de gluten, la persistencia de síntomas digestivos puede estar relacionada con síndrome de intestino irritable. Además, el cuadro clínico de intestino irritable puede superponerse con la sensibilidad al gluten no celíaca y la sensibilidad al trigo no celíaca. Una mayor permeabilidad intestinal podría explicar el mecanismo por el cual el gluten y/o el trigo pueden provocar síntomas en sujetos con síndrome de intestino irritable. Existe evidencia de que una dieta baja en carbohidratos fermentable (dieta FODMAP) puede tener un impacto favorable en los síntomas del síndrome de intestino irritable, especialmente en el dolor abdominal. Recientemente se ha publicado un estudio<sup>(7)</sup> en el que demuestran que la dieta modula el microbioma intestinal, que a su vez puede afectar al sistema inmunológico del hospede-

dador a través de dos intervenciones sobre la microbiota: la ingesta de fibra vegetal y la ingesta de alimentos fermentados<sup>(8)</sup> durante 17 semanas. La dieta de alimentos altamente fermentados aumenta la diversidad de la microbiota y disminuye la de los marcadores inflamatorios. Los alimentos fermentados pueden ser valiosos para contrarrestar la disminución de la diversidad del microbioma y el aumento de la inflamación generalizada en una sociedad de alimentos ultraprocesados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol.* 2014;592(14):2989-97.
2. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(10):701-12.
3. Grenham G, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94.
4. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):747-56.
5. Dorelli B, Gallè, F, De Vito C, Duranti G, Iachini M, Zaccarin M, et al. Can physical activity influence human gut microbiota composition independently of diet? A systematic review. *Nutrients.* 2021;13(6):1890.
6. Jiménez Contreras S, García de Paso-Mora J, Pérez Aisa A, Rodríguez Lazo M, Ramírez Martínez L, Ruiz Prieto IC, et al. Test no validados de intolerancia a alimentos: documento de posicionamiento del Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos (GATFD) pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) y el Colegio Profesional de Dietistas-Nutricionistas de Andalucía. *RAPD.* 2018;41(6):273-9.
7. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021;184(16):4137-4153.e14.
8. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(3):196-208.

# GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **Ácidos grasos de cadena corta:** ácidos grasos que contienen de dos a seis átomos de carbono que se producen por fermentación bacteriana de fibras dietéticas.
- **Animales libres de gérmenes:** animales que no tienen microorganismos viviendo dentro o sobre ellos.
- **Colonocitos:** células epiteliales del colon.
- **Disbiosis intestinal:** también llamada disbacteriosis, es la alteración del equilibrio microbiano de la microbiota normal, debido a cambios cuantitativos o cualitativos de su composición, su funcionamiento, actividades metabólicas o en su distribución.
- **Diversidad de la microbiota:** una medida de cuántas especies diferentes y, dependiendo de los índices de diversidad, cuán uniformemente distribuidas están en la comunidad. Si hay menos diversidad, se considera un marcador de disbiosis (desequilibrio microbiano) en el intestino, y se ha encontrado en enfermedades autoinmunes, obesidad y condiciones cardiometabólicas, así como en personas mayores.
- **Enterotipo:** la comunidad microbiana asentada en nuestro intestino es una combinación única de diferentes tipos y cantidades de bacterias.
- **Eubiosis:** es el estado de salud normal y equilibrado de la microbiota y el resto del organismo que se puede beneficiar de sus funciones generando salud metabólica, inmunitaria, neuronal y de barrera protectora, etc.
- **Exclusión competitiva:** en ecología se conoce también como ley de exclusión competitiva de Gause, cuando dos especies en competencia

biológica por los mismos recursos no pueden coexistir en forma estable si los demás factores ecológicos permanecen constantes.

- **Fermentación:** se trata de un proceso químico por el cual un organismo convierte el azúcar y los carbohidratos presentes en los alimentos en ácido o alcohol
- **Microbioma:** los genomas colectivos de los microorganismos en un entorno particular (bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas), incluyendo sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que les rodean.
- **Microbiota:** la comunidad de microorganismos propiamente dichos que residen en nuestro cuerpo.
- **Prebióticos:** alimentos no digeribles, pero sí fermentables, que estimulan el crecimiento y actividad de diferentes especies bacterianas intestinales. Ejemplo Arabinogalacto-oligosacáridos y betaglicanos.
- **Probióticos:** microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, poseen beneficios para la salud del huésped. Poseen gran capacidad para adherirse de nuevo a la mucosa intestinal. Por ejemplo *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus* NCFM, *Bifidobacterium lactis* BI-07, *Lactobacillus paracasei* LPC-37 y *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.
- **Simbiosis:** se llama simbiosis a la relación establecida entre dos organismos que se necesitan mutuamente para sobrevivir.
- **Simbiótico:** preparación farmacéutica o alimentaria que contiene una o más especies de probióticos e ingredientes prebióticos.
- **Trasplante de microbiota fecal:** también conocido como trasplante fecal o trasplante de heces, consiste en trasplantar muestras de heces (con bacterias y sus metabolitos) de un individuo sano a otra persona con trastornos del equilibrio de la microbiota.
- **Unidad taxonómica operativa:** grupos de especies estrechamente relacionadas, cuando comparten el 97 % de similitud de las secuencias de ADN.



Patrocinado por

